

## 論文内容要旨

### Variants of *carboxylesterase 1* have no impact on capecitabine pharmacokinetics and toxicity in capecitabine plus oxaliplatin treated colorectal cancer patients

カルボキシルエステラーゼ 1 の遺伝子多型はカペシタビン/オキサリプラチン併用療法の毒性やカペシタビンの体内動態に影響しない

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻 松本 奈都美

#### 内容要旨

カペシタビンはプロドラッグである。カルボキシルエステラーゼ 1 (CES1) により 5'-デオキシ-5-フルオロシチジンに変換された後、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン (5'-DFUR) が生成され、最終的に活性代謝物である 5-フルオロウラシルに変換される。*CES1* の遺伝子多型とカペシタビンの毒性との関係を調べた唯一の研究では、スイス人において毒性と関連する 5 つの一塩基多型 (SNP) が見出された。これらの SNP から推定されたハプロタイプもカペシタビンの毒性と有意に相関した。*CES1* の活性に影響する多型として、CES1 分子種をコードする 4 つの遺伝子の配列構造に関する多型がある。4 遺伝子中の 1 つは機能蛋白を生成しない偽遺伝子であるため、ディプロタイプの機能的遺伝子数は 2、3、または 4 となる。CES1 によるイリノテカンの代謝的活性化は、機能的遺伝子数が 2 の群と比較して、3 及び 4 の群では有意に高かった。本研究では、これらの *CES1* の多型がカペシタビンと代謝物の体内動態や毒性と関連するか否かを、カペシタビン/オキサリプラチン併用療法 (CapeOX) を施行した進行・再発、または術後大腸がん患者を対象として前向きに検討した。

2017 年 9 月から 2020 年 2 月の間に登録された 37 名の患者について解析した。カペシタビンと代謝物の血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定した。5'-DFUR の血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC) が平均より高い群において、CapeOX のグレード 3 以上の毒性の出現率が有意に高く、カペシタビンの相対用量強度が有意に低いことを見出した。5'-DFUR の AUC は CES1 の代謝比 (カペシタビンの AUC/代謝物の AUC の和) が平均より低い群、すなわち CES1 活性が高い群において有意に高かった。以上、CES1 活性が高い患者では 5'-DFUR の生成が多く、グレード 3 以上の毒性発現に繋がることを見出した。

*CES1* の遺伝子型はダイレクトシーケンス法を用いて検討した。スイス

人において毒性と関連した 5 つの SNP は日本人においても見出された。これらの SNP はスイス人と同様に連鎖していたため、ハプロタイプを解析した。最も高頻度に認められたハプロタイプ I は (22.0%)、スイス人において毒性と関連したハプロタイプと同様であった。ハプロタイプ I のヘテロ接合体は 48.6%であり、ホモ接合体は認められなかった。*CES1* の機能的遺伝子を 2、3、及び 4 つ有する患者は、それぞれ 32.4%、56.8%、及び 10.8%であった。これらの *CES1* の多型は 5'-DFUR の AUC、*CES1* の代謝比、CapeOX の毒性、及びカペシタビンの相対用量強度のいずれとも関連しなかった。

以上本研究では、*CES1* の遺伝子多型は、CapeOX の毒性及びカペシタビンの体内動態に影響しないことを明らかにした。